

Akute tödliche Vergiftung mit Flußsäure

von
Rainer Knittel
—
aus
Stuttgart

1970
—

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Akute tödliche Vergiftung mit Flußsäure

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Rainer Knittel
aus
Stuttgart

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Priv.Doiz.Dr.Dr.Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 30.4.1970

Gewidmet meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) <u>Einleitung und Problemstellung</u>	4
B) <u>Anamnese des beobachteten Vergiftungs- falles</u>	6
C) <u>Fluorbestimmung in biologischem Material nach HAUCK und TERAJ (1968)</u>	9
D) <u>Die Ringofenmethode nach WEISZ (1956)</u>	11
1. Aufbau und Handhabung des Gerätes	11
2. Die semiquantitative Analyse	15
E) <u>Zum Nachweis des Fluorions nach BALLCZO und WEISZ (1957)</u>	20
1. Bereitung der Farblacklösung	21
2. Herstellung des Reagenspapiers	23
3. Durchführung der Probe	23
F) <u>Normalwerte und pathologische Werte des Fluors im menschlichen Gewebe</u>	25
G) <u>Anwendung der Ringofenmethode auf die beobachtete Vergiftung und Ergebnisse der quantitativen Fluorbestimmung</u>	33
H) <u>Diskussion</u>	36
I) <u>Zusammenfassung</u>	39
K) <u>Literaturverzeichnis</u>	40

A) Einleitung und Problemstellung
=====

Akute Intoxikationen mit Kieselfluorwasserstoffsäure oder Flußsäure sind verhältnismäßig selten. In der neueren Literatur berichtete nur PRIBILLA (1968) über vier Fälle von Vergiftungen durch Kieselfluorwasserstoffsäure, die teils in suicidalen Absicht, teils accidentell erfolgten.

An Symptomen wurden starke Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen und Durchfälle kurze Zeit nach der Einnahme des Giftes beobachtet. Weiterhin zeigten sich zunehmende Kreislaufinsuffizienz, Zyanose und Tachycardie. In einem Fall waren Patellarsehnenreflex und Bauchdeckenreflex verstärkt, das Babinski'sche Zeichen negativ. Der Tod trat nach etwa 3 Stunden ein; in einem Fall nach 15 Minuten.

Bei der Sektion zeigte sich, daß in der Mundhöhle und in der Speiseröhre keinerlei Spuren von Verätzungen zu beobachten waren. Der Mageninhalt hatte eine dunkelrote Farbe, die Magenschleimhaut zeigte einen leichten Fibrinbelag. Leber, Niere und Lunge waren von fester Konsistenz; es lag ein schwaches Hirnödem vor. Der Herzmuskel war von braunroter Farbe, die Herzkammern enthielten flüssiges Blut; makroskopisch waren keine Veränderungen festzustellen.

Histologisch auffällig war in allen Fällen im Myocard ein interstitielles Ödem, vereinzelt eine Auflösung der Fibrillenstruktur sowie eine Zerstörung der Zellkerne.

Während LEONE und Mitarb. (1956) ein Absinken des Calciumspiegels im Serum eines Hundes nach einer Fluor-Infusion beobachteten, beschrieb TAKAMORI (1962) Veränderungen des Herzmuskels mit vakuoliger Degeneration und Rundzellinfiltration nach intravenöser Injektion von Natriumfluorid bei Ratten. 1959 beschrieb FASSKE einen Fall, bei dem das Opfer 12 Tage nach der Einnahme einer Fluorverbindung verstarb. Er beobachtete Parenchymveränderungen des Herzmuskels und nannte als Ursache die Hemmung des Kohlehydratstoffwechsels des Herzmuskels durch Fluor. Ausführlich berichtete PRIBILLA (1968) und bestätigte, daß die toxische Wirkung von Fluor in der Enzymhemmung liegt, besonders in glycogenreichen Organen. Fluor hemme insbesondere die Hexokinase und die Phosphatase.

B) Anamnese des beobachteten Vergiftungsfalles
=====

Az.: A 5 a / 406 / 68

Fall G. F.

Frau G., 49 Jahre alt, hatte nach Angaben des Arztes und der Familie seit 15 Jahren eine multiple Sklerose. Sie hatte am 3.11.1968 gegen 19.30 Uhr den Inhalt eines Fläschchens "Rostteufel", das 20 ml enthielt, in selbstmörderischer Absicht zu sich genommen, und zwar vermischt mit einer halben Tasse Kaffee.

Nach Mitteilung der Herstellerfirma (Baumbach-Chemie) besteht das Präparat "Rostteufel" aus freier Flußsäure (2%) und flußsäurefreien Salzen. Das Präparat enthält weiterhin Zusätze von Zitronensäure, Netzmittel und Wasser. Die Giftmenge in einer 20 ml-Flasche beträgt 0,4 ml Flußsäure.

Frau G. lebte nach der Einnahme des Giftes am 3.11.1968 um 19,30 Uhr bis zum nächsten Tag, den 4.11.1968 um 8.45 Uhr.

Während dieser Zeit wurde kein Arzt gerufen, daher ist eine Beurteilung der klinischen Symptome dieser Vergiftung nicht möglich.

Bei der Sektion fanden sich Anhaltspunkte für die multiple Sklerose im Gehirn. Außerdem fand sich eine deutliche Rötung des unteren Teiles der Schleimhaut der Speiseröhre und eine deutliche Rötung der Magenschleimhaut. Die Magenschleimhaut war ansonsten ziemlich atrophisch. Eine Verätzung in Speiseröhre und Magenschleimhaut fand sich nicht.

Bei der feingeweblichen Untersuchung zeigte sich in Speiseröhre, Magen und Dünndarm ein unterschiedlich ausgeprägter Grad von Autolyse der Schleimhaut. Es gab keine Anzeichen für eine Gastritis oder für eine Ätzwirkung an der Magenschleimhaut.

Im Herz fand sich ein mäßig starkes interstitielles Ödem aber keine Muskelfasernekrose und keine Faserverfettung. Weiterhin war die reichliche Einlagerung von Abnutzungspigment an den Kernpolen sowie eine geringe Arteriosklerose an den Gefäßen zu beobachten.

In der Niere wurden Zeichen vermehrter Arbeitspermeabilität, auch in den Kapselräumen der Malpighi'schen Körperchen, beobachtet. Die Epithelien der Tubuli waren aufgelockert, einzelne Glomerula waren hyalinisiert.

In der Leber fand sich eine starke venöse Stauung in den Kapillaren und Atrophie der acinozentralen Leberepithelien. Es war ein etwas vermehrter Zellgehalt,

vor allem der Leucocyten in den Kapillaren, zu beobachten; dagegen fand sich keine Zellvermehrung in den periportalen Feldern.

Die Lunge zeigte das Bild meist entfalteter Alveolen und umschriebener Abschnitte mit Teilatelektase. In manchen Bereichen war ein ausgeprägtes Ödem zu beobachten. Es gab keine Anzeichen für eine Fettembolie. In den Bronchiallichtungen fanden sich abgelöste Epithelien.

C) Fluorbestimmung in biologischem Material
=====

nach HAUCK und TERAJ (1968)
=====

Während BANKS und Mitarb. (1966) Fluor nach der Präzipitation als Calciumfluorid durch Titration nachwiesen, bestimmte HALL (1968) den Fluorgehalt in biologischem Material nach der Veraschung durch die Reaktion der Fluorwasserstoffsäure mit Alizarin. BARNES und Mitarb. (1968) ermittelten den Gehalt an Fluor potentiometrisch.

Bei der Fluorbestimmung nach HAUCK und TERAJ (1968) mit dem Ringofen müssen ebenso wie bei anderen Methoden Störstoffe abgetrennt werden. Es sind dies besonders Phosphate und andere Komplexbildner, die zu einer Spaltung des Metallfarblacks führen. Biologisches Material wird zur Untersuchung zweckmäßigerweise unter Zusatz von Natriumcarbonat trocken verascht. Damit sind alle organischen Komplexbildner zerstört. Nach dem Lösen der Asche in salzsäurehaltigem Wasser kann Phosphat ausgefällt werden, ohne daß Verluste an Fluor eintreten.

Bei der Untersuchung menschlicher Organe geben die Autoren folgende Aufarbeitung als zweckmäßig und ausreichend an: Etwa 5 g Material werden zunächst getrocknet und anschließend im Nickeltiegel nach Zugabe von etwa 0,1 g Natriumcarbonat verascht. Die Temperatur wird, um ein

Überschäumen zu vermeiden, langsam auf etwa 600° C erhöht. Die Veraschung ist in etwa einer Stunde beendet. Die Asche wird verrieben und in 0,5 ml mit Salzsäure angesäuertem Wasser gelöst. Eventuell nicht gelöste Teile werden suspendiert. 0,2 ml der Aschelösung werden mit 0,1 ml Eisen-(III)-chloridlösung (Eisengehalt 1 %) versetzt. Nach dem Puffern mit etwa 0,1 g Natriumacetat wird mit 0,1 ml 10-%igem Ammoniak langsam gefällt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert und die klare Lösung nach BALLCZO und WEISZ auf Fluor untersucht.

D) Die Ringofenmethode nach WEISZ (1956)

1. Aufbau und Handhabung des Gerätes:

Der Ringofen (Abb. 1 und 2) besteht aus einem elektrisch beheizten Aluminiumblock, der in seiner Mitte eine durchgehende vertikale Bohrung von 22 mm hat. Im Unterteil des Gerätes befindet sich der Regeltrafo, mit dem die



Abb. 1

Der Ringofen nach WEISZ

Temperatur des Aluminiumblocks von Zimmertemperatur bis 100°C geregelt werden kann. Ferner enthält das Unterteil einen Aus- und Einschalter, eine Kontrolllampe und eine Sicherung. Eine elektrische Lampe mit dazugehörigem Druckschalter dient zur Beleuchtung des Gerätes.

Abb. 2 zeigt den Ringofen im Längsschnitt mit dem Stativ, das mit Hilfe der Schrauben S am Ofen befestigt wird, es trägt ein Führungsrohr aus Glas, das über der

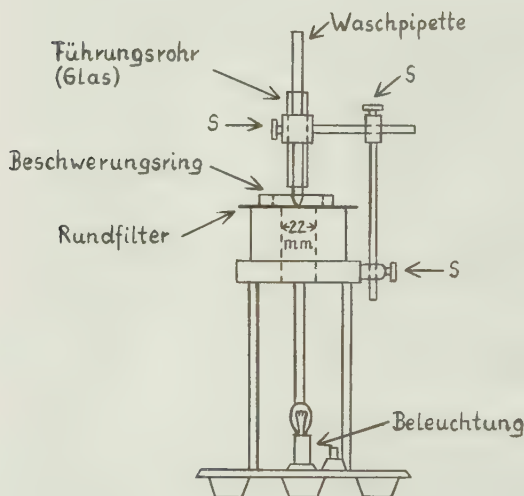


Abb. 2

Der Ringofen im Längsschnitt
(schematisch)

22 mm-Bohrung zentriert wird. Ein Rundfilter von 5,5 cm Durchmesser (Schleicher und Schüll, Schwarzband) wird auf den Aluminiumblock gelegt und mit einem Beschwerungsring aus Stahl mit wärmeisoliertem Griff beschwert. Die Waschpipette mit dem Lösungsmittel wird durch das Führungsrohr auf das Filter aufgesetzt. Die mitgelieferten Probepipetten mit 1,5 μ l Inhalt dienen dazu, einen Probetropfen auf das Filter aufzubringen.

Die Arbeitsweise des Ringofens soll an einem Modellbeispiel erläutert werden: Ein Tropfen einer Eisen-(III)-chloridlösung (1 : 10 000) wird mittels der selbstfüllenden 1,5 μ l Probepipette in die Mitte des Filters aufgetragen und das Filter so auf den Ringofen gelegt, daß der Tüpfelfleck möglichst genau unter das Führungsrohr zu liegen kommt. Hierauf wird der Tüpfelfleck mit Lösungsmittel, hier 0,05 n Salzsäure, unter Verwendung der Waschpipette ausgewaschen; letztere wird durch bloßes Eintauchen gefüllt, und dann jeweils auf das Filter aufgesetzt. Das Filterpapier saugt das Lösungsmittel aus der Waschpipette, und Lösungsmittel samt Eisenionen bewegen sich konzentrisch nach außen. Die Pipette wird erneut gefüllt und auf das Filter aufgesetzt. Es kann immer nur soviel Lösungsmittel aus der Pipette ausfließen, als das Papier nachsaugen kann; daher braucht man den Zufluß nicht zu regulieren. Der Durchmesser des

Fleckes kann nie größer werden als der Durchmesser der Bohrung, hier also 22 mm, denn an der heißen Oberfläche des Ofens verdampft das Lösungsmittel, und das darin gelöste Eisen bleibt in einer scharf ausgebildeten Ringzone zurück. Die Temperatur des Ofens soll um $5-10^{\circ}\text{C}$ höher sein als der Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels. Nach fünf-zehnmalem Auswaschen (1-2 Min.) ist alles Eisen in der Ringzone konzentriert. Hierauf trocknet man das Filter mit einem Warmluftgebläse und badet es in einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat (II). Ein scharfer Ring von Berlinerblau entsteht.

Die Fläche des Ringes ist kleiner als die des ursprünglichen Tüpfelfleckes. Dieser hätte bei einem Durchmesser von 10 mm eine Fläche $\pi r^2 = 314\text{ qmm}$ gehabt. Die Ringbreite beträgt bei den in der Mikroanalyse üblichen Konzentrationen von Probelösungen etwa 0,1 mm. Der Ringumfang beträgt $2\pi r = 70\text{ mm}$, demnach ist die Ringfläche nur annähernd 7 qmm groß. Die meisten Nachweisreaktionen gelingen daher in der Ringform vielfach empfindlicher als im Tüpfelfleck.

2. Die semiquantitative Analyse:

Da die Ringofenmethode die Konzentrierung von Substanzen in Form scharf ausgebildeter definierter Ringe gestattet, ist es möglich, durch Vergleich dieser Ringe mit sogenannten "Standardringen", eine Schätzung der Konzentration und so eine halbquantitative Analyse durchzuführen.

Die Zuordnung der Proberinge zur Standardskala erfolgt durch Vergleich mit dem Auge; Untersuchungen von WEISZ (1956) haben ergeben, daß die Anwendung von lichtelektrischen Photometern zu diesem Zweck keinen Vorteil bringt. Auch die Ausmessung der Ringbreite zeigte keine günstigeren Resultate.

Die geeignete Konzentration der Standardlösung hängt von der anzuwendenden Reaktion ab und ist durch Versuche zu ermitteln. Zur Herstellung der Standardskala ist nur eine einzige Lösung der entsprechenden Substanz von geeigneter und genau bekannter Konzentration erforderlich, da sich auch die Standardringe voneinander nur durch die Anzahl der Standardlösungstropfen unterscheiden, aus denen sie entwickelt wurden.

Im folgenden sei am Beispiel des Eisen-(III)-Ions die Herstellung einer Standardskala, die Bestimmung selbst und die Berechnung des Ergebnisses beschrieben:

Die Standardlösung sei in einer Verdünnung 1:10 000 gewählt worden, enthalte also 0,1 mg Fe/ml. 1 Tropfen dieser Standardlösung wird auf den Filter gebracht, auf dem Ringofen in den Ring gewaschen und getrocknet. Man erhält so den Ring I der Standardskala. Hierauf werden in genau gleicher Weise Ringe aus 2, 4, 6, 8 und 10 Tropfen der Standardlösung hergestellt und mit den Nummern II, IV, VI, VIII und X bezeichnet. Wenn mehr als vier Tropfen der Lösung aufgebracht werden, muß das Filter zwischendurch getrocknet werden, um die Bildung eines zu großen Tüpfelflecks zu vermeiden. Es ist zwecklos, Ringe mit höherer Tropfenzahl zu entwickeln, da die Unterschiede ihrer Intensität zu gering ausfallen; außerdem reichen sechs Ringe für die Standardskala vollkommen aus.

Die Herstellung der Skala nimmt etwa 30 Minuten in Anspruch, sie ist oft unbegrenzt haltbar und kann immer wieder zum Vergleich herangezogen werden.

Nunmehr wird mit einem Tropfen einer unbekannten Probelösung in gleicher Weise ein Ring hergestellt. Es ergeben sich dann bei dessen Vergleich mit der Standardskala drei Möglichkeiten:

- a) Der Ring ist schwächer als Standardring I, das heißt, die Probelösung ist verdünnter als die Standardlösung. Daher muß man nicht einen, sondern mehrere Tropfen aufbringen, um so in den Skalenbereich zu gelangen.
- b) Der Ring ist zu stark, fällt also nach der anderen Seite hin aus der Skala heraus; die Probelösung ist dann mehr als 10-fach konzentrierter als die Standardlösung. Die Probelösung muß daher verdünnt werden, um in den Skalenbereich zu gelangen.
- c) Der Ring paßt in die Skala. Dies bedeutet, daß die Konzentration des gesuchten Ions, hier also des Eisens, zwischen 0,1 und 1 mg/ml liegt. Dies wird meistens der Fall sein, da man ja durch die Wahl der Einwaage und des Lösungsvolumens den annähernden Konzentrationsbereich wie bei jeder Analyse frei wählen kann.

Angenommen, es hätte sich ergeben, daß der aus einem Probetropfen entwickelte Ring dem Standardring II entspricht. Dann werden noch zwei weitere Ringe mit 2 und 3 Probetropfen hergestellt und beispielsweise den Standardringen III und VIII zugeordnet. Damit ergibt sich die folgende Beziehung:

Anzahl der Probetropfen
der Untersuchungslösung
für den Ring:

Standardring Nr.:

1	II
2	III
3	VIII

Die Berechnung geschieht nun folgendermaßen:

Die Anzahl der Probetropfen, aus denen die drei Proberinge insgesamt hergestellt wurden (Hier also $1 + 2 + 3 = 6$) werden addiert, ebenso die Nummern der Standardringe, denen die drei Proberinge zugeordnet wurden (hier also $II + III + VIII = XIII$). Dividiert man nun die letztere Summe durch die erste, so erhält man jene Zahl, die angibt, wieviel mal die Probelösung konzentrierter ist als die Standardlösung. Multipliziert man diesen Quotienten mit der bekannten Konzentration der Standardlösung in mg/ml (in diesem Beispiel also mit 0,1) so folgt daraus die gesuchte Konzentration der Probelösung:

$$\frac{13}{6} \cdot 0,1 = 0,216 \text{ mg Fe / ml}$$

Der relative Fehler beträgt in den meisten Fällen $\pm 5 \%$. Die oben beschriebene Art und Weise der Berechnung des Resultates folgt der Methode des "gewogenen

Mittels". Es läßt sich nach WEISZ (1956) statistisch zeigen, daß bei Anwendung von drei Proberingen der Fehler immer in dieser Größenordnung oder darunter liegen muß.

E) Zum Nachweis des Fluorions nach BALLCZO

=====

und WEISZ (1957)

=====

Schon lange kennt man für den Fluornachweis das Prinzip der Ausbleichreaktion der verschiedensten Metallfarblacke durch Fluorionen. Immer kommt es darauf an, die Farbschwächung des betreffenden Farblackes zu erkennen. Von den Metallfarbverbindungen sind zweifellos die des Aluminiums am geeignetsten, da - geringe Dissoziation des Farblackes vorausgesetzt - dieses bei Anwesenheit von Natriumionen die stabilsten Fluorkomplexe liefert. Für die Aluminiumlackbildung sind vor allem Farbstoffe vom Typus des Triphenylmethans besonders geeignet und immer wieder verwendet worden.

Versetzt man eine schwach saure Lösung (pH 3 bis 5) des blauen Aluminium-Chromazurol-S-Komplexes mit einer Fluoridlösung, so kann man trotz geringen oder gar keines Farbschwächungseffektes den durch die Komplexbildung mit den Fluorionen freigewordenen Farbstoffanteil mit Äther extrahieren und so noch kleinste Fluormengen erkennen. Diese Extraktion gelingt auch mit Isoamylalkohol, wobei der Farbstoff ebenfalls mit schwach gelber bis orangeroter Farbe in Lösung geht. Trockener Farbstoff ist auch in Äthylalkohol löslich. Auf diese

Weise gelang es auch, einen möglichst reinen Aluminium-Chromazurol-S-Komplex zu erhalten, indem die mit einem Farbstoffüberschuß versetzte Aluminiumlösung von diesem Überschuß durch Extraktion mit Äther befreit wurde. Es zeigte sich, daß ein auf dem Papier aufgebrachteter trockener Fleck von Aluminium-Chromazurol-S durch Auswaschen mit absolutem Alkohol keinen Farbring liefert. Der durch das Fluorion am Papier freigesetzte Farbstoff ist hingegen in Alkohol löslich und ergibt einen scharfen rosaroten Ring. (Vergl. Abb. 3)

1. Bereitung der Farblacklösung nach BALLCZO und WEISZ

(1957)

6 ml einer sauren Chromazurol-S-Lösung, Firma Fluka, (0,15 g Chromazurol-S, in 5 ml 0,1 n HCl gelöst, ad 50 ml mit H_2O) werden mit 1 ml einer wässrigen m/60 Aluminiumchloridlösung (pH 3) und 2 ml Pufferlösung pH 4,3 (32 g NH_4Cl , 200 ml H_2O , 40 ml CH_3COOH und 10 ml konz. NH_4OH , kühlen und mit NH_4OH auf pH 4,3 einstellen, auf 300 ml mit H_2O verdünnen) versetzt und mit Äther im Scheidetrichter ausgeschüttelt. Am nächsten Tag wird die Lösung von der meist emulgierten Ätherschicht ohne Schwierigkeit abgetrennt. Die so vom überschüssigen Chromazurol-S befreite Farblacklösung wird mit dem gleichen Volumen einer 20-%igen Natriumnitratlösung versetzt.

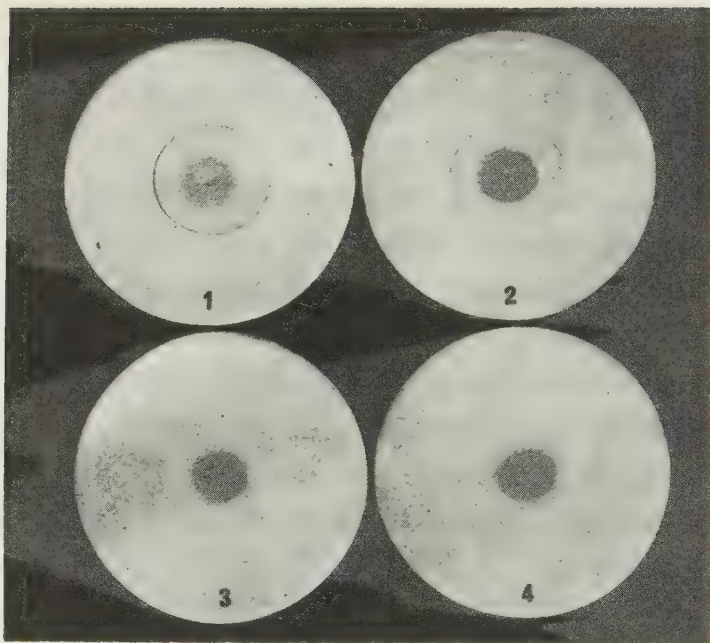


Abb. 3

Die Abbildung 3 zeigt Proberinge, hergestellt aus Natriumfluoridlösungen mit fallender Konzentration.

Die Konzentration war bei

1 = 1 mg F / ml

2 = 0,1 mg F / ml

3 = 10 μ g F / ml

4 = 1 μ g F / ml

2. Herstellung des Reagenspapiers:

Diese Aluminium-Chromazurol-S-Lösung wird mit Hilfe einer selbstfüllenden Pipette in die Mitte eines Rundfilters von 5,5 cm Durchmesser (Schleicher und Schüll, Schwarzband) derart aufgetragen, daß Flecken von etwa 10 mm Durchmesser entstehen. Die so imprägnierten Papiere werden bei $60-70^{\circ}\text{C}$ einige Minuten mit dem Warmluftgebläse getrocknet. Ein höheres Erhitzen führt zur teilweisen Dissoziation der Farblackverbindung. Der richtig getrocknete Fleck muß rein blau gefärbt sein. Eine Veränderung des Farbtons nach violett wird nicht nur durch Trocknung bei zu hoher Temperatur, sondern auch durch Säuredämpfe (konz. HCl ebenso wie HNO_3) verursacht. Die vorbereiteten Papiere sind, vor Säuredämpfen geschützt, gut haltbar.

3. Durchführung der Probe:

Der schwach alkalische fluorhaltige Probetropfen wird in die Pipette aufgenommen und mit ihr etwa 3 Sek. über Eisessigdampf geräuchert, indem man sie in die Öffnung einer Reagensflasche hält. Hernach wird dieser Probetropfen in die Mitte eines auf dem Filter vorbereiteten blauen Aluminium-Chromazurol-S-Flecks aufgetragen, bei $60-70^{\circ}\text{C}$ einige Minuten reagieren gelassen und mit dem

Warmluftgebläse getrocknet. Sodann wird das Filter auf den Ringofen gelegt und der bei Anwesenheit von Fluor freigesetzte Farbstoff mit Äthylalkohol in die Ringzone gewaschen. Statt absolutem Alkohol kann man auch 96-%igen Alkohol verwenden, wobei allerdings eine Blindprobe ausgeführt werden muß. Ein je nach der Fluoridmenge mehr oder weniger intensiv rosarot gefärbter scharfer Ring zeigt Fluor an. Kleine Mengen des Farbstoffes sind wegen seiner geringen Färbekraft oft nur schwer zu erkennen. Besprüht man jedoch die so erhaltene Ringzone nach dem Trocknen mit einer sauren Aluminiumchloridlösung, räuchert kurz über Ammoniak und trocknet wieder bei 60-70° C, so entsteht nunmehr ein besser sichtbarer blauer Ring.

Zur Feststellung der Erfassungsgrenze für diese Reaktion wurde eine Verdünnungsreihe mit einer Natriumfluoridlösung hergestellt. Es wurden dann Proberinge der Lösungen mit den Konzentrationen 1 : 1000, 1 : 10 000 usw. entwickelt; dabei ergab sich, daß die Erfassungsgrenze 0,01 µg Fluor betrug.

F) Normalwerte und pathologische Werte des Fluors
=====

im menschlichen Gewebe
=====

Der Fluorgehalt bestimmter Stoffe ist recht unterschiedlich. Unter den Nahrungsmitteln sind Seefisch, Wein und Tee besonders fluorhaltig. WALDBOTT (1962) beschreibt den Fall einer chronischen Fluorose durch den Genuß von großen Mengen Tee. Dabei war der Fluorgehalt des Wassers sehr gering.

Meerwasser hat einen etwa 100-fach höheren Gehalt an Fluor als Regenwasser. Fluorzusätze im Trinkwasser zur Kariesprophylaxe wurden in letzter Zeit häufig diskutiert.

In der Luft kommt Fluor hauptsächlich als Silikat vor; es gelangt durch Abgase von metallverarbeitenden Fabriken, Versprühen von Insektiziden und durch vulkanisches Geschehen in die Luft.

In Medikamenten wird Fluor besonders in Tranquilizern und Narkotika gefunden; häufig ist es auch als Verunreinigung enthalten.

WALDBOTT (1962) beobachtete mehrere Fälle, bei denen durch die Benutzung einer fluorhaltigen Zahnpasta Stomatitiden und Parästhesien auftraten.

Fluor gelangt innerhalb kurzer Zeit durch den Magen-Darm-Trakt in die Blutbahn. Beim Einatmen wird Fluor sofort durch den Respirationsapparat aufgenommen. Im Blut werden etwa 75 % an Albumin gebunden transportiert; ein Teil des Fluors liegt ionisiert vor. Das Fluorion ist zur Kapillardialyse fähig und gelangt so in Knochen, Zähne und Organe.

Tabelle 1 zeigt den normalen Fluorgehalt in verschiedenen Organen, wie ihn einige Autoren angeben.

Die Fluoraufnahme hängt vom Alter und Geschlecht des Individuums, sowie der Gegenwart anderer Mineralien im Organismus ab. Tabelle 2 vergleicht den Fluorgehalt einiger Organe unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Fluorgehalt im Trinkwasser.

Tabelle 1

Normalwerte von Fluor in menschlichen Organen
(ppm Fluor im Frischgewicht) nach SMITH (1966)

Organ oder Gewebe	MATUURA u. Mitarb. (1955)	GETTLER u. ELLERBROOK (1939)
Blase	---	0,40 - 0,68
Gehirn	1,8 - 4,3	
Fett	3 - 4	
Gallenblase	3,9	
Haare	14 - 30	
Herz	1,3 - 6,6	0,44 - 0,60
Darm	2 - 8	
Niere	2,1 - 94	0,56 - 0,78
Leber	2,5 - 19	0,36 - 0,70
Lunge	4,5 - 23	0,16 - 0,42
Knochenmark	44	
Muskel	2 - 3,7	
Nägel		
Nerv	16	
Pancreas	2,8 - 38	
Prostata	---	
Haut	5	
Milz	2,6 - 18	0,25 - 30
Magen	2,9 - 6,7	
Sehnen	24	

Tabelle 2

Die Konzentration von Fluor in menschlichen Weichgeweben in Beziehung
zum Fluorgehalt des Trinkwassers (nach SMITH und Mitarb. 1960)

Alter Jahre	Geschlecht	F im		Fluor in Trockengeweben (ppm)				
		Wasser (ppm)	Herz	Leber	Lunge	Niere	Milz	Aorta
65	M	0	2,12	2,48	1,79	2,50	1,83	106,1
62	M	0	2,44	3,26	4,21	2,59	3,23	23,4
50	M	0	2,49	2,79	--	2,79	3,63	4,39
47	F	0	1,39	1,45	--	2,90	4,24	4,18
32	M	0	2,47	1,68	4,06	3,83	2,84	2,64
40	F	0,5	1,22	0,92	--	1,35	2,17	10,0
32	M	0,5	4,29	--	--	4,19	7,31	2,65
85	M	1,0	2,00	3,49	10,5	3,97	7,19	47,98
83	F	1,0	2,53	2,53	2,68	4,95	16,7	20,68
82	M	1,0	23,3(Aorta)	1,05	9,20	4,04	1,90	166,3
64	F	1,0	1,95	3,79	3,43	3,78	3,02	62,7

Alter Jahre	Geschlecht	F im		Fluor in Trockengewebe(n) (ppm)				
		Wasser (ppm)	Herz	Leber	Lunge	Niere	Milz	Aorta
83	F	2,6	2,33	2,84	6,17	8,12	4,22	40,35
62	F	2,6	2,42	2,22	12,4	5,00	5,66	33,6
54	F	2,6	1,19	1,48	5,27	5,41	3,91	30,30
53	F	2,6	1,86	1,51	4,04	2,74	2,63	5,29
47	F	2,6	3,18	1,24	--	9,02	2,77	40,63
50	M	3,7	3,60	2,92	4,07	7,73	4,51	6,04
49	M	3,7	2,31	1,98	--	--	--	4,73
36	M	3,7	1,71	2,06	--	3,39	--	--
36	M	3,7	1,84	1,01	3,31	2,28	1,34	3,09
71	M	4,0	6,81	1,96	11,17	16,8	--	46,01
53	M	4,0	2,65	2,59	4,70	7,63	--	59,4
26	M	4,0	3,46	5,41	4,46	25,06	--	6,12

Während beim heranwachsenden Individuum Fluor vorwiegend in Knochen und Zähnen abgelagert wird, ist die Verteilung und Anhäufung in den Organen des Erwachsenen sehr unterschiedlich. Tabelle 3 zeigt, daß verschiedene Autoren "Normalwerte" angeben, welche höher sind, als die Fluorwerte, die bei akuten Intoxikationen gefunden wurden. Diesen "maximalen" Fluorgehalt beobachtete auch HERMAN bei einem Fall von Nephrolithiasis. Allerdings mögen auch verschiedenartige Untersuchungsmethoden zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben.

Tabelle 4 zeigt die Fluorwerte, die PRIBILLA (1968) bei akuten Intoxikationen mit Kieselfluorwasserstoffsäure in verschiedenen Organen fand. Die Fluorbestimmung erfolgte mit Destillation als H_2SiF_6 unter Kreislaufführung des Wassers.

Tabelle 3

Fluorwerte in Weichgeweben in ppm (nach WALDBOTT 1962)

	CALL u. Mitarb.	HODGE	HERMAN	MATUURA u. Mitarb.	WALDBOTT
			(Beobachtung bei einem Fall von Nephrolithiasis)		
Leber	23	5,41		19	0,10 - 0,40
Niere	38	25,6	181	94	1,1 - 38
Gehirn	12			43	0,0 - 0,8
Lunge	17	12,4		23	0,27 - 3,57
Milz	10,2	16,7		18	0,3 - 10,2
Schilddrüse					0,17 - 0,6
Magen				6,7	
Pancreas	8,2			38	0,0 - 8,2
Muskel	30			3,7	6,4
Haut			290	5,0	0,0 - 8,78
Blase			185	3,9	
Herz	25	23,3		6,6	0,0 - 1,69
Aorta	125,5	166,3			1,98 - 158
Prostata			86		
Nebenniere					0,0 - 0,83
Gallenblase			4,75		8,9
Knochenmark					0,49

Tabelle 4

Fluorgehalt bei akuten Intoxikationen in mg% (nach PRIBILLA 1968)

Alter/ Geschlecht	Mittel / Dosis	Zeit bis z. Exitus	Serum-Ca. in mg%	Magen	Erbrochenes	Dünndarm	Leber	Gehirn	Muskel	Blut	Nieren	Stuhl
42 F	37,6 % F 0,16 l = 60 g MgSiF ₆ 41 g F	Ca. 2 h	13,3	--	--	13,43	--	--	4,97	--	--	--
28 M	Olafirn (Zn-Al-Mg-Pb- Fluorsilikat)	Ca. 2 h	6,6	118,15	--	28,25	2,39	0,27	1,5	--	2,7	--
37	Mg Fluor- silikat, 3 % ZnF Menge ?	3 h	--	1,25	800	1,89	0,76	0,18	0,44	0,46	0,85	13
67 M	Kieselfluor- wasserstoff- säure (13 %)	15 Min.	--	+	--	+	--	--	--	--	--	--

G) Anwendung der Ringofenmethode auf die beobachtete
=====

Vergiftung und Ergebnisse der quantitativen
=====

Fluorbestimmung
=====

Vom oben beschriebenen Fall G. F. wurden Leber, Niere, Magen, Herz, Lunge, Dünndarm und Gehirn auf ihren Gehalt an Fluor untersucht.

1. Vorbereitende Untersuchungen

Zunächst wurde eine Leerprobe mit dem Nickeltiegel, in dem später verascht werden sollte, angestellt, indem er mit 5 ml destilliertem Wasser und 0,1 g Natriumcarbonat auf 600° C erhitzt, und auf die oben beschriebene Weise nach HAUCK und TERAJ (1968) auf Fluor untersucht wurde; der Tiegel enthielt kein Fluor.

Daraufhin wurde der Leerwert einer Leber bestimmt, er betrug 0,1 mg %, was etwa dem Normalwert entspricht. Dieser Leber wurden hernach bestimmte Mengen einer Natriumfluoridlösung zugesetzt, die Leber wurde verascht und anschließend auf ihren Gehalt an Fluor untersucht. Dadurch konnte die Differenz zwischen vorgelegter und gefundener Fluormenge ermittelt werden. Der Verlust wurde in Prozentzahlen ausgedrückt. Es zeigte sich,

daß bei Zusatz in der Größenordnung von 1 - 0,1 mg Fluor ein Verlust von 20 %, bei Zusatz von 1 - 0,1 µg ein Verlust von 40 % auftrat.

2. Quantitative Bestimmungen

Die Organe, die bereits in Fäulnis übergegangen waren, wurden im Sinne von WEINIG und Mitarb. (1965) aufgeteilt, um eine mögliche Entmischung und die Unterschiede der Konzentration des Fluors in den verschiedenen Bereichen zu erfassen. Eine Probe wurde jeweils von einem oberen Bereich, eine von einem mittleren Bereich des Organs, und eine Probe vom Fäulnis-saft entnommen. Tabelle 5 zeigt die Versuchsergebnisse unter Berücksichtigung der oben genannten Verluste.

Tabelle 2

Fluorgehalt in menschlichen Organen bei einer akuten Intoxikation in mg %
(eigene Beobachtung)

	Leber	Niere	Magenwand	Herz	Lunge	Dünndarmwand	Gehirn
obere Probe	4,63	3,84		5,97	0,139		0,199
mittlere Probe	5,29	3,98		7,97	0,199		0,318
Fäulnis- saft	6,65	4,63		7,97	0,264		0,796
im Mittel	5,52	4,63	3,19	7,30	0,201	4,12	0,438

H) Diskussion =====

Die Prüfung von biologischem Material auf Fluor mit dem von BALLCZO und WEISZ (1957) angegebenen Farblack Aluminium-Chromazurol-S in Verbindung mit der Ringofenmethode nach WEISZ (1956) stellt ein sehr spezifisches und zugleich sehr empfindliches Verfahren dar. Die Erfassungsgrenze beträgt 0,01 μ g Fluor.

Eine semiquantitative Analyse ist mit Hilfe einer Standardskala, deren Herstellung etwa 30 Minuten dauert, ohne weiteres möglich. Trotz subjektiver Beurteilung der entwickelten Proberinge liegt der relative Fehler bei ± 5 %.

In der Praxis haben sich zwei Schwierigkeiten ergeben:

1. Die im biologischen Material anwesenden und die Farbreaktion störenden Komplexbildner und Phosphate müssen nach HAUCK und TERAJ (1968) durch Veraschung mit Natriumcarbonat und anschließender Ansäuerung mit Salzsäure beseitigt werden.
2. Die bei der Veraschung von biologischem Material auftretenden Verluste an Fluor, je nach Fluorgehalt zwischen 20 % und 40 %, müssen vorher an Leerproben ermittelt werden.

Sonst ist das Verfahren einfach durchzuführen und gut reproduzierbar. Werden Rundfilter von 5,5 cm Durchmesser (Firma Schleicher und Schüll, Schwarzband) mit aufgebrachtem Farbstoff Aluminium-Chromazurol-S vorrätig gehalten, so beansprucht die gesamte Untersuchung etwa 2 Stunden; die Bestimmung mit dem Ringofen selbst dauert nur wenige Minuten.

Die Anfertigung von 3 Proberingen, deren Anfärbung über lange Zeit stabil bleibt und leicht photographisch festzuhalten ist, wird als forensisch ausreichend betrachtet.

Bei der beobachteten akuten tödlichen Vergiftung mit 0,4 ml Flußsäure betrug die Zeit bis zum Exitus 13 Stunden, bei den von PRIBILLA (1968) geschilderten Fällen von akuten Intoxikationen mit Kieselfluorwasserstoffsäure trat der Tod nach 2 - 3 Stunden, in einem Fall nach 15 Minuten ein. Bei dem von FASSKE (1959) beschriebenen Fall führte die Vergiftung mit einer Fluorverbindung nach 12 Tagen ad finem.

Eine Möglichkeit des Vergleiches klinischer Symptome war durch die Tatsache, daß im Falle G. F. kein Arzt gerufen wurde, nicht gegeben.

Die patho-histologischen Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit den feingeweblichen Untersuchungen von PRIBILLA (1968) ein interstitielles Ödem im Herz, ebenso wie die fehlenden Zeichen einer Schleimhautschädigung in Mund, Speiseröhre und Magen. Bemerkenswert ist bei dem von uns beobachteten Vergiftungsfall das Bild einer akuten Nephrose.

Die quantitativ bestimmten Fluorwerte im beobachteten Vergiftungsfall sind gegenüber den von SMITH und Mitarb. (1960) angegebenen Normalwerten deutlich erhöht, wenngleich sie die von WALDBOTT (1962) beschriebenen Werte nicht erreichen. Sie sind mit den Fluorwerten, die PRIBILLA (1968) bei akuten Intoxikationen mit Kieselfluorwasserstoffsäure nannte, gut vergleichbar. Während PRIBILLA (1968) den höchsten Fluorgehalt in Magen und Dünndarm fand, zeigten die eigenen Beobachtungen, daß im Herz die größten Fluormengen zu finden waren.

Die erheblichen Unterschiede in den Angaben der verschiedenen Autoren über den normalen und pathologisch erhöhten Fluorgehalt menschlicher Organe und Körperflüssigkeiten dürften zum großen Teil auf methodische Unterschiede zurückzuführen sein. Weitere Untersuchungen über den normalen Fluorgehalt mit einem zuverlässigen Verfahren, z.B. mit der beschriebenen Technik, erscheinen erwünscht.

I) Zusammenfassung:

=====

Es wurde über eine akute tödliche Vergiftung mit Flußsäure und über die patho-histologischen Veränderungen berichtet. Die Verteilung des Fluors in den Organen wurde mit der Ringofenmethode nach WEISZ (1956) quantitativ bestimmt. Die beobachteten Werte wurden zu Normalwerten und pathologischen Fluorwerten anderer Autoren in Beziehung gesetzt.

K) Literaturverzeichnis

=====

1. BALLCZO, H., H. WEISZ
Zum Nachweis des Fluorions.
Mikrochim. Acta (Wien) 1957, 751
2. BANKS, R.E., H. GOLDWHITE
Analysis of fluorine compounds.
in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Hrsg.: O. Eichler, A. Farah, H. Herken, A.D. Welch
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
XX / I, 44 (1966)
3. BARNES, F.W., J. RUNCIE
Potentiometric method for the determination
of inorganic fluoride in biological material.
J. Clin. Path. 21, 668 (1968)
4. FASSKE, E.
Akute Fluorvergiftung.
Arch. Tox. 17, 306 (1959)
5. FASSKE, E., K. MORGENROTH
Histotopochemische Enzymmuster
in der menschlichen Mundhöhle.
Dtsch. Zahnärztebl. 16, 333 (1962)

6. HALL, R.J.

Observations on the distribution and determination of fluorine compounds in biological materials, including soils.

Analyst. 93, 461 (1968)

7. HAUCK, G., H. TERAJ

Fluorbestimmung in biologischem Material mit dem Ringofen.

Mikrochim. Acta (Wien) 5, 979 (1968)

8. LEONE, N.C., E.F. GEEVER, N.C. MORAN

Acute and subacute toxicity studies of sodium fluoride in animals.

Public Health Reports 71, 459 (1956)

9. PRIBILLA, O.

Acute silicofluoride intoxication, four cases.

in: Fluoride, Quarterly Reports

Int. Soc. Fluoride Res. 1, 103 (1968)

10. SMITH, F.A., D.E. GARDNER, N.C. LEONE,
A.C. HODGE

The effects of the absorption of fluoride.

Amer.Med.Ass.Arch.Industr.Health 21, 330 (1960)

11. SMITH, F.A.
Distribution of total body fluoride.
in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Hrsg.: O.Eichler, A.Farah, H.Herken, A.D.Welch
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
XX/I, 86 (1966)
12. TAKAMORI, T.
The heart changes of growing albino rats
fed on varied contents of fluorine.
Toxicology of fluorine.
Symposium, Bern 15.-17.11.1962
Schwabe, Basel-Stuttgart
13. WALDBOTT, G.L.
Fluoride in clinical medicine.
Karger, Basel-New York, Vol. III, 15 (1962)
14. WEINIG, E., E. HAUTH, G. KUNZMANN
Über die postmortale Veränderung der
Verteilung von Thallium und Blei in der Leber.
Beiträge Gerichtl. Med. XXIII, 280 (1965)
15. WEISZ, H.
Die Ringofenmethode.
Ein Beitrag zur Tüpfelanalyse.
Mikrochim. Acta (Wien) 1956, 665

16. WEISZ, H.

Tüpfelanalyse und Ringofenmethode.

in: Gadamers Lehrbuch der chemischen
Toxikologie und Anleitung zur Ausmittlung
der Gifte.

Hrsg.: E. Graf, F.R. Preuß

Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen

Bd. II, 247 (1966)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut meinen Dank auszusprechen.

Mein besonders herzlicher Dank gilt auch Frau Priv.-Dozentin Dr.Dr.M.Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat.

Lebenslauf

Am 12. September 1938 wurde ich, Rainer Knittel, als Sohn des Zahnarztes Adolf Knittel und seiner Ehefrau Klara, geborene Haug, in Stuttgart geboren. Dort besuchte ich die Grundschule und trat 1948 in das Karls-Gymnasium ein, wo ich 1958 die Reifeprüfung bestand. Darauf begann ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen das Studium der Zahnheilkunde. 1963 schrieb ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen für Naturwissenschaften ein, 1964 immatrikulierte ich mich für Medizin und Zahnmedizin. Im April 1965 legte ich den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung ab. Im Oktober 1966 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und im August 1969 die zahnärztliche Prüfung. Zur Zeit bin ich als Zahnarzt in der Praxis meines Vaters tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
